



Hamsterceller producerer medicin

Lykke, Anne Wärme

Published in:
Dynamo

Publication date:
2016

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Lykke, A. W. (2016). Hamsterceller producerer medicin. *Dynamo*, 46, 30-32.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Bioreaktor med et forsøg, hvor hamsterceller er i gang med at producere lægemidlet rituximab, der bruges til leukæmipatienter.

Hamsterceller producerer medicin

Hvad i alverden har kinesiske hamstre med lægemidler at gøre? Faktisk en hel del. Hamsterceller kan nemlig programmeres til at producere lægemidler mod f.eks. kræft på en bæredygtig måde.

≡ Anne Lykke
📷 Ulrik Jantzen

En mørk decembernat i 1948 begav den amerikanske forsker Robert Briggs Watson sig ud på en farefuld 11-timers køretur mod Shanghai Lufthavn for at undslippe Maos kommunistiske regime. Regnen slog på bilens ruder, og mudderskred truede med at blokere vejen.

Det lykkedes Watson at komme ombord på et af de sidste Pan Am-fly ud af Kina. Med sig havde han en

uanseelig transportkasse, som senere skulle vise sig at indeholde nøglen til nutidens medicinproduktion: 20 kinesiske hamstre.

Ændrer generne for at producere kræftmedicin

At bioteknologer senere skulle isolere celler fra hunhamsters æggestokke, dyrke cellerne, modificere deres gener og bruge dem til at producere lægemidler med, havde Watson nok ikke forudset, da han



bar sin levende baggage ombord på flyet.

I dag ved vi, at cellerne er relativt lette at dyrke, og at deres gener kan modificeres, så de producerer kræftmedicin, blødermedicin, psoriasismedicin og hormoner.

I et laboratorium på DTU Biosustain kører en såkaldt bioreaktor. Maskinen er lydløs, og kun en computerskærm afslører, hvordan de såkaldte CHO-celler (CHO står for Chinese Hamster Ovary) performer. Utallige plastslanger snor sig ind og ud mellem hinanden og forsyner cellerne med de rette næringsstoffer.

Cellerne i netop dette forsøg producerer medicinen rituximab – et monoklonalt antistof, der får immunforsvarets B-celler til at dø. For raske mennesker ville stoffet være farligt, men for f.eks. leukæmipatienter, hvis B-celler er hyperaktive, fungerer forkert eller produceres i for stort antal, er rituximab livsvigtigt.

”Det ser rigtig godt ud,” siger seniorforsker Helene Fastrup Kildegaard og peger på grafen på skærmen.

Cellen er en fabrik

DTU Biosustain er et internationalt forskningscenter med sektioner i både Sverige og USA. De seneste år har centeret arbejdet intenst på at etablere en stor enhed, der udelukkende arbejder med CHO-celler. Et af forskernes mål er at presse flere næringsstoffer til at ende som f.eks. kræftmedicin i cellen i stedet for som ’uinteressante’ proteiner.

”Vi ser cellen som en fabrik, og vores opgave er at pille alle de maskiner ud, som ikke er involveret i at producere det ønskede medikament. Vi vil kun have de maskiner i fabrikken, der er strengt nødvendige,” siger direktør for CHO-kerneenheden Bjørn Voldborg.



En af de ting, der har gjort det muligt at udføre specifikke ændringer i CHO-cellers stofskifte, er, at forskerne har kortlagt hele CHO-cellers arve-masse.

Hemmeligheden ligger i sukkeret

CHO-cellerne producerer oftest lægemidler, som er store, komplekse proteiner. Udfordringen er, at proteinerne ikke altid ligner menneskers 100 procent. Det skyldes, at cellen 'udsmykker' proteinet med nogle antennelignende sukkergrupper. Og hamstercelle-antennen ligner ikke menneskecelle-antennen. Derfor risikerer patienter at få en allergisk reaktion, da immunforsvaret vurderer, at proteinet stammer fra en fremmed organisme.

Men nu kan forskerne i langt højere grad end før styre processen:

"Vi har fundet en måde at tvinge cellen til primært at bygge de rigtige sukkerstoffer, så den kun har de korrekte 'antenner' til rådighed. På den måde bliver produktet oftere rigtigt og dermed langt renere end før," siger Bjørn Voldborg.

Brug for højt kvalificeret arbejdskraft

CHO-fremstillede lægemidler omsætter i dag for et tocifret milliardbeløb i dollars om året på verdensplan. Og over halvdelen af de bedst sælgende antistoffer mod kræft produceres i CHO-celler. Forskning i CHO-celler er altså afgørende – også for industrien.

Dyreceller sikrer end menneske-celler

Grunden til, at forskerne programmerer dyreceller til at producere lægemidler, er, at menneskeceller kan være smittet med virus som hiv og hepatitis. Virusserne kan overføres til lægemidlet, og derfor er det sikrere, at medicinen produceres i dyreceller.

"CHO-celler er et velkendt og anerkendt system til at udtrykke proteiner i. Før havde man måske en koncentration af sit ønskede produkt på 0,1-1 gram pr. liter, hvor vi nu er oppe på 2-5 gram pr. liter. Så produktiviteten er blevet forbedret væsentligt takket være forskning og udvikling," siger vicedirektør Torben P. Frandsen fra biotekvirksomheden CMC, der arbejder med bl.a. CHO-celler. Han fortsætter:

"Vi oplever også, at det er svært at få højt kvalificeret arbejdskraft, og derfor er det afgørende for os, at der bliver uddannet dygtige forskere på CHO-området."

DNA-saks åbner den sorte boks

Indtil for fire år siden var det at designe en CHO-cellefabrik lidt som at hælde møtrikker og skruer ind i en sort boks, ryste boksen og håbe på, at stumperne var blevet til en radio. Forskerne kunne nemlig ikke vælge, hvor de ville sætte gener ind. Tilfældigheder afgjorde, om genet satte sig ind et sted i arvemassen, hvor cellen kunne bruge det. Når forskerne skulle ødelægge funktionen af gener, var det tilmed besværligt og dyrt – udgiften kunne være op mod 35.000 kr. pr. gen-ændring.

For tre-fire år siden så en ny teknologi – CRISPR-Cas9 – pludselig dagens lys. Med den kunne forskerne nu klippe DNA'et, præcis hvor de ønskede det. Og lige så vigtigt: Den stump genetisk kode, som klipningen kræver – såkaldt gRNA – kostede kun et par hundrede kroner. De seneste år har forskere fra DTU Biosustain arbejdet intenst på at optimere teknologien til brug i CHO-celler.

"CRISPR har gjort, at vi nu kan se ind i den sorte boks og hurtigere aflure, hvilke gener der styrer hvad. Vi kan systematisk slå gener ud og sætte fremmede gener ind. Metoden har revolutioneret forskningen," siger Helene Fastrup Kildegaard. Ω

@ Helene Fastrup Kildegaard, seniorforsker, DTU Biosustain, hef@biosustain.dtu.dk

@ Bjørn Voldborg, direktør, CHO Cell Line Development, DTU Biosustain, bgrv@biosustain.dtu.dk

✚ Se film om DTU's arbejde med cellefabrikker her: kortlink.dk/n362



Helene Fastrup Kildegaard er en af forskerne, der 'tvinger' dyreceller til at producere stoffer, som f.eks. kan bruges i kræftmedicin.

Bakteriefiasco gav hamsterceller chancen

Forskerne rettede først for alvor opmærksomheden mod CHO-celler i begyndelsen af 1980'erne, da de indså bakteriers begrænsninger. I slutningen af 1970'erne havde firmaet Genentech ellers stor succes med at genmodificere E. coli-bakterier, så de kunne producere medicinske peptidhormoner: først insulin til sukkersygepatienter og derefter humant væksthormon.

Men da forskerne satte E. coli til at producere blodproteinet tPA mod hjerteanfald, var resultatet markant anderledes. Cellerne producerede meget lidt tPA, og proteinet virkede ikke, fordi det var foldet forkert. Derfor indså forskerne, at de måtte producere komplekse humane proteiner i celler, der i langt højere grad lignede menneskeceller.